

10/023,099  
(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Oktober 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/77104 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 405/12,  
405/14, 491/10, 498/10, A61K 31/517, 31/47, C07D  
498/04, 413/14, A61P 35/00

SOLCA, Flavio [CH/AT]; Fimbingergasse 1/9, A-1230  
Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03694

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim  
GmbH, CD Patents, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. März 2001 (31.03.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 17 539.2 8. April 2000 (08.04.2000) DE  
100 40 525.8 18. August 2000 (18.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; 55218 Ingelheim/Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,  
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiber-  
ach (DE). LANGKOPF, Elke [DE/DE]; Schloss 3,  
88447 Warthausen (DE). JUNG, Birgit [DE/DE];  
Muehlstrasse 23, 55270 Schwabenheim (DE). BLECH,  
Stefan [DE/DE]; Müllerweg 9, 88447 Warthausen (DE).

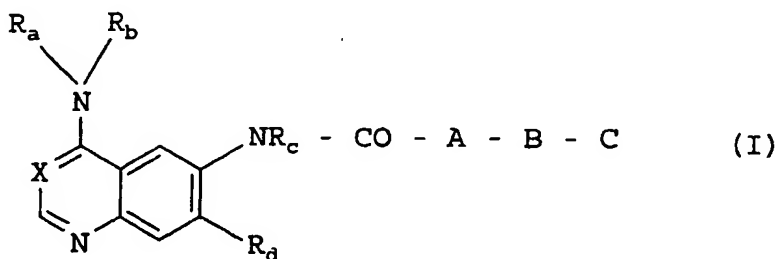
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, THE USE THEREOF AND  
METHOD FOR PRODUCING THEM

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DE-  
REN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of the general formula (I), wherein  $R_a$  to  $R_d$ , A to C and X are defined as in claims 1 to 5. The invention further relates to the tautomers, stereoisomers and salts thereof, especially the physiologically salts with inorganic or organic acids or bases thereof, having valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on tyrosine

kinase mediated signal transduction. The invention further relates to the use of said compounds for treating diseases, especially tumor diseases, diseases of the lungs and the respiratory tract, and to the production of said compounds.

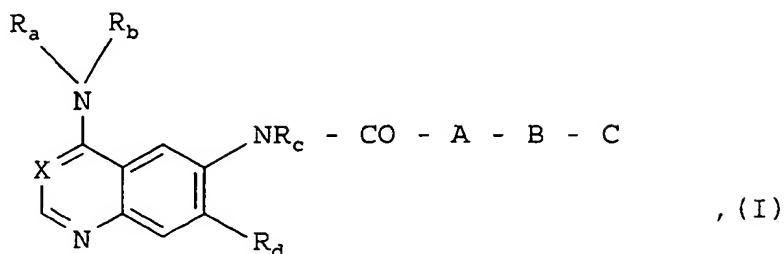
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der  $R_a$  bis  $R_d$ , A bis C und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 01/77104 A1

not in English

Patentansprüche

## 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-5</sub>-Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

- 66 -

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulphenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulphenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe,

eine C<sub>2-6</sub>-Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten cyclischen Iminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

- 67 -

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,

A eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe oder durch zwei Methylgruppen substituierte 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe oder durch zwei Methylgruppen substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe oder eine Ethinylengruppe,

B eine C<sub>1-6</sub>-Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung durch eine Gruppe D ersetzt sind, in der

D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-Brücke darstellt,

eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, in der

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke darstellt,

wobei R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeutet,

eine Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung durch eine Gruppe D ersetzt sind, wobei D wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen jeweils die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, wobei E wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe, in denen die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung oder in 3-Stellung des Piperazinorings durch eine Gruppe D ersetzt sind, wobei D wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen zwei vicinale Wasserstoffatome durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke ersetzt sind, wobei R<sub>4</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und die Heteroatome der vorstehend erwähnten Brücken nicht an die 2- oder 5-Stellung des Pyrrolidinrings und nicht an die 2- oder 6-Stellung des Piperidinrings gebunden sind,

eine Piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom in 2-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 3-Stellung des Piperazinorings durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-Brücke ersetzt sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -CO-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehend erwähnten Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch den Rest  $R_5$  substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen

$R_5$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-( $C_{1-4}$ -alkyl)-morpholin-ylgruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Pyrrolidino- gruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch  $R_5$  substituierte 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino- oder 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe, in denen  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch den Rest  $R_6$  substituierte Piperazino- oder Homopiperazino- gruppe, in denen

$R_6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydro- pyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine ( $R_4NR_6$ )-,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe sub- stituierte Pyrrolidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 70 -

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $(R_4NR_6)-$ ,  $R_6O-$ ,  $R_6S-$ ,  $R_6SO-$  oder  $R_6SO_2-$ Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine  $R_5-C_{1-4}$ -alkyl-,  $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6O-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6S-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkyl- oder  $R_4NR_6-CO$ -Gruppe substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3-Stellung durch eine  $R_5-CO-NR_4-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6O-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6S-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ , 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen-Y- oder  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei der  $C_{2-4}$ -Alkylteil der  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)-$ ,  $R_6O-$ ,  $R_6S-$ ,  $R_6SO-$  oder  $R_6SO_2-$ Gruppe substituiert ist und der 2-Oxo-morpholiniteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, in denen

$R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-imino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $R_5-CO-NR_4-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6O-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6S-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ , 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen-Y- oder  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt definiert ist, der 2-Oxo-morpholiniteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann und der  $C_{2-4}$ -Alkylteil der  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)-$ ,  $R_6O-$ ,  $R_6S-$ ,  $R_6SO-$  oder  $R_6SO_2-$ Gruppe substituiert ist, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 71 -

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6O$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6S$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO_2$ - $C_{1-4}$ -alkyl- oder  $R_4NR_6$ -CO-Gruppe substituierte 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino- oder 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_5$ -CO-,  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6O$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6S$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO- oder  $R_6SO_2$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen die  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituiert ist, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylgruppe substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 3-Stellung durch eine  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und der  $C_{2-4}$ -Alkylteil der  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und der  $C_{2-4}$ -Alkylteil der  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch eine 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkyl-Gruppe substituierte 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino- oder 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe, in



- 72 -

denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine in 1-Stellung durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidiny- oder Piperidiny-Gruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidiny- oder Piperidiny-Gruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in der R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine C<sub>2-4</sub>-Alkyl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

wobei unter den vorstehend erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R' mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R' ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-2</sub>-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R', sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C<sub>3-4</sub>-Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom,

- 74 -

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylmethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclohexyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-2-ylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-ylmethoxy-, Tetrahydropyran-2-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-4-ylmethoxygruppe,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylen- oder Ethylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, in der

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte  
-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-,  
-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder  
-CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke darstellt,

- 75 -

wobei  $R_4$  eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet,

eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, wobei E wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen zwei vicinale Wasserstoffatome durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke ersetzt sind, wobei  $R_4$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und die Heteroatome der vorstehend erwähnten Brücken nicht an die 2- oder 5-Stellung des Pyrrolidinringes und nicht an die 2- oder 6-Stellung des Piperidinringes gebunden sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -CO-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehend erwähnten Brücken an die 3-Stellung des Piperazinringes gebunden ist,

eine durch den Rest  $R_5$  substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen

$R_5$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholiny/gruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Pyrrolidino-  
gruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei Methylgruppen  
substituiert sein kann,

ine in 3- oder 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte  
Piperidinogruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei  
Methylgruppen substituiert sein kann,

- 76 -

eine in 4-Stellung durch den Rest  $R_6$  substituierte Piperazinogruppe, in der

$R_6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituierte Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-2}$ -alkyl-,  $HNR_6$ -CO- oder  $R_4NR_6$ -CO-Gruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3-Stellung durch eine  $R_5$ -CO-NH- oder  $R_5$ -CO-NR<sub>4</sub>-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $R_5$ -CO-NH- oder  $R_5$ -CO-NR<sub>4</sub>-Gruppe substituierte Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $R_5$ - $C_{1-2}$ -alkyl-,  $R_5$ -CO-,  $R_5$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6O$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6S$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO- oder  $R_6SO_2$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazinogruppe, in der  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $C_{2,3}$ -Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe, in der die  $C_{2,3}$ -Alkylgruppe jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituiert ist, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 77 -

eine durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazinogruppe, in der der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe, in der der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine in 1-Stellung durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperidinygruppe, wobei R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperidinygruppe, in der der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, oder

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholiniteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

bedeuten, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylmethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclohexyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-2-ylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-ylmethoxy-, Tetrahydropyran-2-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-4-ylmethoxygruppe,

- 79 -

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylen- oder Ethylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 4-Stellung durch eine -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-,  
-O-CO-CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine -CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehenden Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino- oder 2-Oxo-morpholinomethylgruppe substituiert ist, wobei der 2-Oxo-morpholinoteil jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine CH<sub>3</sub>NR<sub>6</sub>- oder R<sub>6</sub>S-Gruppe substituiert ist, wobei

R<sub>6</sub> eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylmethyl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylcarbonylgruppe substituiert ist,



- 80 -

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, wobei der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils endständig durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-ylsulfenylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

eine Piperidin-4-yl-NCH<sub>3</sub>-Gruppe, die am Ringstickstoffatom durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 4-Stellung durch eine  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-CH}_2-$ ,  $-\text{O-CO-CH}_2\text{-NCH}_3\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{O-CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Brücke}$  ersetzt sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine  $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-CH}_2-$  Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehenden Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino- oder 2-Oxo-morpholinomethylgruppe substituiert ist, wobei der 2-Oxo-morpholinoteil jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine  $\text{CH}_3\text{NR}_6-$  oder  $\text{R}_6\text{S-}$ Gruppe substituiert ist, wobei

$\text{R}_6$  eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylmethyl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

- 82 -

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine [2-(2-Oxo-tetrahydrofuran-3-ylsulfenyl)ethyl]gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

eine Piperidin-4-yl-NCH<sub>3</sub>-Gruppe, die am Ringstickstoffatom durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-[4-{2-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-ethyl}-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (e) (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-{4-[(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (f) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-(1-oxo-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

(g) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

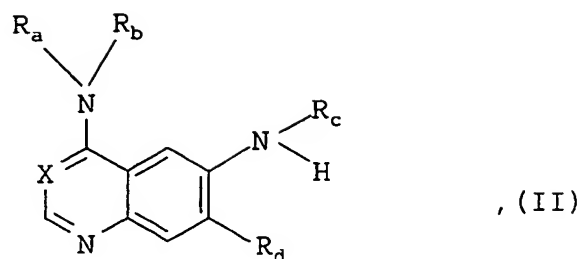
8. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, zur Behandlung von Polypen, von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Gallengänge und -blase sowie der Niere und Haut geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

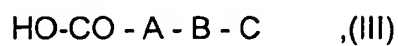
- 84 -



in der

$R_a$  bis  $R_d$  und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

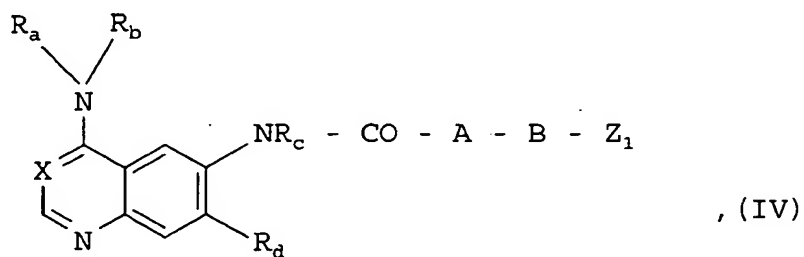
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A bis C wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird

b. eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_d$ , A, B und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und  $Z_1$  eine austauschbare Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

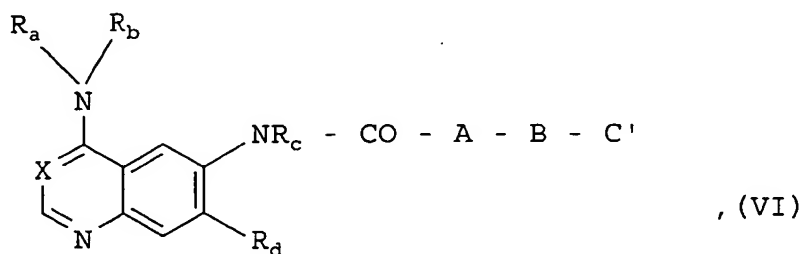
- 85 -

H - G , (V)

in der

G einen der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest B verknüpft ist, umgesetzt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der C eine der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Gruppen darstellt, die eine durch  $R_6$  oder durch eine  $R_5$ -C<sub>1-4</sub>-alkyl-Gruppe substituierte Imino- oder HNR<sub>4</sub>-Gruppe enthält, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_d$ , A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und C' eine der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Gruppen darstellt, die eine entsprechende unsubstituierte Imino- oder HNR<sub>4</sub>-Gruppe enthält, wobei  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z<sub>2</sub> - U , (VII)

in der

- 86 -

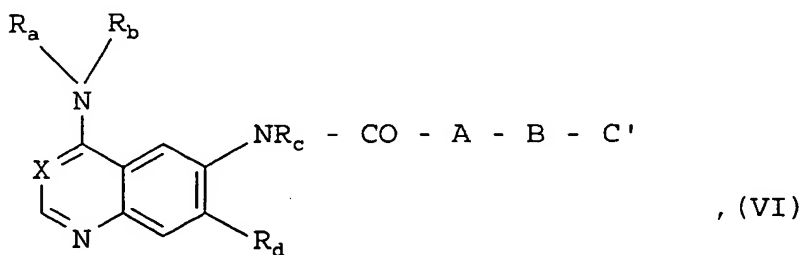
U den Rest  $R_6$  oder eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-Gruppe bedeutet, wobei  $R_5$  und  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, und

$Z_2$  eine austauschbare Gruppe oder

$Z_2$  zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, die mit einer Carbonylgruppe verbunden ist, bedeutet, umgesetzt wird oder

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der C eine der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Gruppen darstellt, die eine durch eine  $R_5$ CO-,  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6$ O- $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6$ S- $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6$ SO- $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6$ SO<sub>2</sub>- $C_{1-4}$ -alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Imino- oder  $HNR_1$ -Gruppe enthält, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_d$ , A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und  $C'$  eine der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Gruppen darstellt, die eine entsprechende unsubstituierte Imino- oder  $HNR_4$ -Gruppe enthält, wobei  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 87 -

HO-CO - W , (VIII)

in der

W den Rest  $R_5$  oder eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6O$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6S$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO_2$ - $C_{1-4}$ -alkyl- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkyl-Gruppe darstellt, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, umgesetzt wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. .nal Application No  
PCT/EP 01/03694

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 C07D405/14 C07D491/10 C07D498/10 A61K31/517  
A61K31/47 C07D498/04 C07D413/14 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23 October 1997 (1997-10-23) page 43, line 7 - line 14; claims 1,8,64 ---	1-10
Y	WO 99 09016 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25 February 1999 (1999-02-25) claims 1,5,22,23 ---	1-10
Y	WO 99 06396 A (BRIDGES ALEXANDER JAMES ;WARNER LAMBERT CO (US)) 11 February 1999 (1999-02-11) page 56, line 9 - line 13; claims 1,54 ---	1-10
Y	WO 00 18740 A (AMERICAN CYANAMID CO) 6 April 2000 (2000-04-06) page 55, line 6 - line 14; claims 1,5 --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2001

Date of mailing of the international search report

10/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. .nal Application No

PCT/EP 01/03694

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 98 43960 A (AMERICAN CYANAMID CO)  8 October 1998 (1998-10-08)  claims 1,17,23</p> <p>-----</p>	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03694

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BG 63160 B	31-05-2001
		BG 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A	23-10-1997
		CN 1218456 A	02-06-1999
		CZ 9803244 A	15-09-1999
		EE 9800328 A	15-04-1999
		EP 0892789 A	27-01-1999
		HU 9901207 A	28-07-1999
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		PL 329391 A	29-03-1999
		SK 141798 A	16-05-2000
WO 9909016 A	25-02-1999	AU 8602398 A	08-03-1999
		BR 9811805 A	15-08-2000
		CN 1271349 T	25-10-2000
		EP 1000039 A	17-05-2000
		HU 0002893 A	28-05-2001
		NO 20000487 A	31-03-2000
WO 9906396 A	11-02-1999	AU 8665998 A	22-02-1999
		US 6153617 A	28-11-2000
		ZA 9806729 A	02-02-1999
WO 0018740 A	06-04-2000	AU 6159499 A	17-04-2000
		BR 9914164 A	26-06-2001
		EP 1117649 A	25-07-2001
		NO 20011574 A	28-05-2001
WO 9843960 A	08-10-1998	AU 6877798 A	22-10-1998
		CN 1259125 T	05-07-2000
		EP 0973746 A	26-01-2000
		HU 0002112 A	28-09-2000
		NO 994798 A	24-11-1999
		PL 335999 A	05-06-2000
		SK 135799 A	16-05-2000
		TR 9902946 T	21-03-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03694

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D405/12 C07D405/14 C07D491/10 C07D498/10 A61K31/517  
A61K31/47 C07D498/04 C07D413/14 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Seite 43, Zeile 7 - Zeile 14; Ansprüche 1,8,64	1-10
Y	WO 99 09016 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25. Februar 1999 (1999-02-25) Ansprüche 1,5,22,23	1-10
Y	WO 99 06396 A (BRIDGES ALEXANDER JAMES ;WARNER LAMBERT CO (US)) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Seite 56, Zeile 9 - Zeile 13; Ansprüche 1,54	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*g\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. September 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/09/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03694

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 18740 A (AMERICAN CYANAMID CO) 6. April 2000 (2000-04-06) Seite 55, Zeile 6 - Zeile 14; Ansprüche 1,5 ---	1-10
Y	WO 98 43960 A (AMERICAN CYANAMID CO) 8. Oktober 1998 (1998-10-08) Ansprüche 1,17,23 -----	1-10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 01/03694

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BG 63160 B	31-05-2001
		BG 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A	23-10-1997
		CN 1218456 A	02-06-1999
		CZ 9803244 A	15-09-1999
		EE 9800328 A	15-04-1999
		EP 0892789 A	27-01-1999
		HU 9901207 A	28-07-1999
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		PL 329391 A	29-03-1999
		SK 141798 A	16-05-2000
WO 9909016 A	25-02-1999	AU 8602398 A	08-03-1999
		BR 9811805 A	15-08-2000
		CN 1271349 T	25-10-2000
		EP 1000039 A	17-05-2000
		HU 0002893 A	28-05-2001
		NO 20000487 A	31-03-2000
WO 9906396 A	11-02-1999	AU 8665998 A	22-02-1999
		US 6153617 A	28-11-2000
		ZA 9806729 A	02-02-1999
WO 0018740 A	06-04-2000	AU 6159499 A	17-04-2000
		BR 9914164 A	26-06-2001
		EP 1117649 A	25-07-2001
		NO 20011574 A	28-05-2001
WO 9843960 A	08-10-1998	AU 6877798 A	22-10-1998
		CN 1259125 T	05-07-2000
		EP 0973746 A	26-01-2000
		HU 0002112 A	28-09-2000
		NO 994798 A	24-11-1999
		PL 335999 A	05-06-2000
		SK 135799 A	16-05-2000
		TR 9902946 T	21-03-2000